

SUPPORT FOR AMENDMENTS

The paragraph describing “Reference Example 1” is amended to include the phrase “water was added to the filtrate.” Support for this amendment can be found in the paragraph describing “Reference Example 2”, beginning on page 42, line 2. The sentence beginning on line 8 of Reference Example 2 recites “...precipitate was removed by filtration, **water was added to the substrate**, and the organic layer was extracted... (emphasis added).” This sentence describes a similar process to Reference Example 1 and explicitly includes the phrase included in amended Reference Example 1.

The paragraphs beginning on page 42, line 17 and page 67, line 17 are amended to include the phrase “under ice cooling.” The omission of this phrase from these paragraphs is the result of a translation error. Support for these amendments can be found in the paragraphs beginning on page 24, line 26 and page 37, line 24 of the Japanese translation of the PCT document (PCT/JP04/008479), to which this application claims priority (see attached).

Claims 1 – 15 and 19 are currently amended. Claims 14, 16 – 18 and 20 are canceled. The aforementioned claims are amended for clarity and to comply with U.S. patent practice. Support for these amendments can be found in the claims as originally presented. New Claims 24 – 28 are added and have support in now-canceled Claims 14 and 20.

New matter has not been added.

REMARKS/ARGUMENTS

The rejection of Claim 19 under 35 U.S.C. § 112, first paragraph, is obviated by amendment. The claim has been amended to remove “preventing or” as per the Examiner’s instruction on page 5 of the present Office Action. Accordingly, the rejection should be withdrawn.

The rejection of Claims 16 – 18 under 35 U.S.C. § 112, second paragraph, is obviated by the cancellation of these claims. Accordingly, the rejection should be withdrawn.

The rejection of Claim 18 under 35 U.S.C. § 101 is obviated by the cancellation of this claim. Accordingly, the rejection should be withdrawn.

The objections to Claims 1 – 15 and 17 – 19 are obviated by amendment. In Claims 1, 15, and 19, the phrase “the general” has been deleted from “...represented by the general formula (I)...” in accordance with the Examiner’s instruction. Accordingly, the objections should be withdrawn.

Applicants respectfully remind the Examiner’s of MPEP § 803.02, which states in part:

“On the other hand, should the examiner determine that the elected species is allowable, the examination of the Markush-type claim will be extended.”

Accordingly, Applicants request that the search be expanded to include all of the claimed species.

Applicants submit that the application is in condition for allowance. Early notification of such allowance is earnestly solicited.

Respectfully submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Richard L. Chinn, Ph.D.
Registration No. 34,305

Customer Number
22850

Tel: (703) 413-3000
Fax: (703) 413 -2220
(OSMMN 08/07)

(IX)を第九工程記載のハロゲン化反応の条件で処理することにより、水酸基のハロゲン化とカルボキシ基の酸ハロゲン化物への変換を同時に行い、得られた酸ハロゲン化物(XVI)を、別途用意したアミン誘導体(III)と反応させることによりアミド結合を形成すれば良い。溶媒としてジクロロエタン、メチレンクロリドなどを用い、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム又は炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、冷却から室温下にて行うが、アシル化反応の種類によっては、加温下で実施する。

また、化合物(IV)は、化合物(XIV)の保護基 P^1 を除去し得られるカルボン酸と、アミン化合物(III)を第一製法と同様の条件で縮合することにより合成することも可能である。

この様にして製造された本発明化合物は、遊離のまま或いはその塩として、当該分野における慣用の化学操作、例えば、抽出、沈澱、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離、精製することができる。また、当該化合物の塩は、遊離の本発明化合物を通常の造塩反応に付すことにより製造できる。

また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は、光学活性な酸若しくは塩基とのジアステレオマー塩に導いた後、分別結晶化する手法、カラムクロマトグラフィー等の常法により光学分割する手法、或いは光学活性な原料化合物を用いて合成する手法により製造することができる。

This Japanese phrase is translated into "water was added to the filtrate".

発明を実施するための最良の形態

(実施例)

以下実施例を挙げ、本発明化合物の製造方法を具体的に説明する。なお、原料化合物の製造方法を参考例として示す。

参考例 1

炭酸ナトリウム 55.9gとフェニルボロン酸 38.6gを水 150mlに懸濁させ、これに400mlのトルエンに溶解させた4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチル 51.4gを加えた後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 4.0gを加え2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いて濾過を行い、ろ液に水を加えトルエンにて有機層を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶

媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、無色油状のエチル 2-メチルビフェニル-4-カルボキシラート 50.4gを得た。

参考例 2

2-メチルビフェニル-4-カルボキシラート 10gを四塩化炭素 130mlに溶解させ、90℃に加熱し、NBS 1.0gと2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 136mgを加えた。反応液を加熱還流させた後、NBS 6.78gを加え1時間半加熱還流させた。反応液を室温まで冷却した後、析出物を濾過により除き、ろ液に水を加え四塩化炭素にて有機層を抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し白色固体のエチル 2-(プロモエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 13.6gを得た。

This Japanese phrase is translated into "under ice cooling".

参考例 3

✓ エチル 2-(プロモエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 13.6gをDMF 50mlに溶解させ、これに氷冷下、DMF 50ml、ピペリジン 6.2mlと炭酸カリウム 9.2gの懸濁液を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水）により精製し、薄い黄色油状のエチル 2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 12.6gを得た。

参考例 4～16

参考例 3と同様にして後記表に示す参考例 4～16の化合物を得た。

参考例 17

エチル 2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 11gをエタノール 150mlに溶解させ、氷冷下、1Mの水酸化ナトリウム水溶液 51mlを加え、室温にて10時間攪拌した。氷冷下、反応液に1Mの塩酸水溶液 51mlを加えた後、溶媒を留去し、2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボン酸と1.5当量の塩化ナトリウムの混合物である薄い桃色固体 12.6gを得た。

参考例 18～40

参考例 17と同様にして後記表に示す参考例 18～30の化合物を得た。

参考例 3と同様にして後記表に示す参考例 31～35の化合物を得た。

にて30時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水）により精製し、*N*-(3-メトキシフェニル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。これを酢酸エチル 3ml に溶解させ、4 Mの塩酸酢酸エチル溶液 1ml を加え、溶媒を留去しエタノールにて結晶化させ、白色粉末の*N*-(3-メトキシフェニル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 103mg を得た。

実施例 2

3-アミノフェノール 227mg と 3-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボン酸 (2.08mmol) と塩化ナトリウムの混合物を DMF 7ml に懸濁させ、これに 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 599mg を室温にて加え10時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと1 Mの塩酸水溶液を加え、分液操作により得られた水層部分に炭酸水素ナトリウムを水層が塩基性になるまで加え、この水層に酢酸エチルを加え分液操作を行った。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた白色固体をエタノールに溶解させ、4 Mの塩酸酢酸エチル溶液を加え溶媒を留去した。得られた残渣にエタノールと水を加え結晶化を行い、白色粉末の*N*-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 436mg を得た。

実施例 3～9

実施例 2 と同様にして後記表に示される実施例 3～5 の化合物を得た。

実施例 1 と同様にして後記表に示される実施例 6～9 の化合物を得た。

実施例 10

2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボン酸と 1.5 当量の塩化ナトリウムの混合物 500mg と DMF 1 滴を氷冷下チオニルクロリド 30ml に加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えて減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥したのち、メチレンクロリド 20ml を加えた。この反応混合物に、氷冷下 3, 4, 5-トリクロロアニリン 277mg 及びトリエチルアミン 0.59ml を加え、室温で3時間、40℃で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモ

This Japanese phrase is translated into "under ice cooling".